EXPOSÉ

DES

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur J. BRET



LYON
TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE E. NICOLAS
6, rue d'Algérie et rue Tupin, 38.

1895

I. — TITRES SCIENTIFIQUES

Interne des Hôpitaux de Lyon (1887-1891).

Préparateur du Laboratoire d'anatomie pathologique (1888-1892).

Chef de clinique médicale
Chargé des fonctions de chef des travaux biologiques (1892-1894).

Lauréat de la Faculté (Concours de 1882).

Prix de thèse (médaille de bronze, 1892).

II. — TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Cancer de l'utérus et des ovaires. Péritonite chronique avec épanchement cloisonné en ayant imposé au début pour un kyste de l'ovaire. (En collaboration avec M. le Dr Roux.) *Province médicale*, 1889.

Note sur quelques cas de tubercule sous-cutané douloureux. *Province médicale*, août 1890.

Des tumeurs des types histologiques les plus différents peuvent donner naissance au syndrôme du tubercule sous-cutané douloureux. Nous en rapportons trois observations (myome, épithéliome sudoripare, angiome sous-cutané, en connexion avec des filets nerveux).

Le myome douloureux était constitué par un amas de fibres lisses, absolument semblables aux faisceaux des *arrectores pilorum* situés sous la peau normale. La fréquence des myomes parmi ces tumeurs douloureuses serait plus accusée qu'on ne l'a cru jusqu'à présent. (Malherbe, Congrès de chirurgie, 1886.)

Essai de différenciation de la pneumonie aiguë hyperplasique avec les diverses formes de pneumonies chroniques. Etude anatomo-pathologique. Thèse inaugurale de Lyon, juillet 1891.

Depuis les leçons de M. Charcot, l'on désigne en France sous le nom de pneumonie lobaire chronique la sclérose qui se développe dans un poumon antérieurement atteint de pneumonie fibrineuse. On admet que l'exsudat, incomplètement ou lentement résorbé, irrite la paroi alvéolaire, qui s'épaissit, et qu'ainsi une pneumonie interstitielle succède à l'affection aiguë.

Nous nous sommes attaché à démontrer dans cette thèse que les néoformations conjonctives et l'induration observées à la suite de la pneumonie aiguë se rattachent directement à l'évolution de cette dernière maladie. Nous nous appuyons sur deux ordres de faits : d'abord, l'apparition précoce de ces lésions, dix-huit, vingt, vingt-quatre jours après le début de la pneumonie (daus un travail plus récent, nous montrerons qu'elles peuvent survenir encore plus tôt, dès le quatorzième jour). Nous nous fondons ensuite sur les caractères histologiques qu'elles présentent. Le microscope nous montre, en effet, que *tous les éléments* du poumon sont le siège d'une prolifération cellulaire particulièrement intense, laquelle, au niveau des alvéoles et des petites bronches, engendre non seulement un très grand nombre de cellules conjonctives rondes ou fusiformes disséminées dans l'épaisseur de leurs parois, mais encore une quantité aussi considérable de cellules épithéliales nouvelles qui encombrent plus ou moins la cavité des alvéoles et des canaux bronchiques. De telle sorte que la sclérose ni l'induration ne suffisent pas à définir ce processus, et que là où prédominent les formations épithéliales (lésions au début), le terme « d'hypertrophie et d'hépatisation épithéliale » du poumon proposé autrefois par Thierfelder et Ackermann paraît jusqu'à un certain point justifié.

On voit en outre que ces éléments cellulaires néoformés tendent à remplacer, à « organiser » l'exsudat fibrineux dans les alvéoles, d'où formation de masses d'apparence polypiforme à l'intérieur de ces dernières. A première vue, cette disposition anatomique semble absolument caractéristique et absorbe l'attention, au détriment des modifications des parois alvéolaires. Ainsi donc, la dénomination de pneumonie interstitielle ne convient pas mieux que celles de sclérose ou de pneumonie chronique à une lésion qui se définit suffisamment d'elle-même par ses caractères franchement « hyperplasiques ».

Ces faits s'écartent considérablement des descriptions sur la pneumonie chronique. Lorsqu'un individu, atteint autrefois d'une ou plusieurs poussées de pneumonie aiguë, succombe, offrant à l'autopsie une vieille sclérose lobaire même sans dilatation bronchique, il est souvent malaisé de prouver que cette lésion relève bien de cette affection.

Quant à l'action modificatrice exercée sur la paroi des alvéoles par les exsudats lentement résorbés, elle est, à notre avis, purement hypothétique. Car l'on peut observer, chez certains sujets, les signes cliniques de la résolution retardée durant de longues périodes

(quatre mois et plus), sans que l'autopsie pratiquée, par suite de circonstances accidentelles, à cette échéance lointaine révèle la moindre altération du parenchyme pulmonaire.

Contribution à l'étude du cancer primitif du pancréas.
Province médicale, 1891.

Dans quatre observations personnelles nous avons retrouvé l'ensemble de symptômes qui, d'après MM. Bard et Pic, doit conduire à peu près sûrement au diagnostic de cancer primitif de la tête du pancréas.

Cette étude renferme en outre la critique de la plupart des faits publiés depuis le travail de ces auteurs.

Nous y montrons : 1° Que le chimisme stomacal normal dans cette affection peut concourir utilement au diagnostic ; 2° Que l'ictère noir, progressif et qui persiste parfois après une cholécystotomie, a pour cause la rétention biliaire par compression d'abord, et plus tard une véritable cirrhose biliaire ; 3° Dans un cas, un cancer de la *queue* du pancréas a donné lieu aux mêmes symptômes. La cause en était due à la compression du canal cholédoque par un groupe de ganglions cancéreux situés au niveau du hile du foie.

Contribution à l'étude du cancer secondaire du cœur.
(En collaboration avec M. le Dr Pic.) *Revue de médecine*, décembre 1891.

Le cancer secondaire du cœur, d'une extrême rareté, obéit cependant aux lois générales de l'évolution et de la généralisation des tumeurs secondaires.

Sa texture histologique reproduit fidèlement le type cellulaire de la tumeur primitive. Les observations publiées jusqu'ici ont toutes trait à des épithéliomes, les uns épidermiques, les autres cylindriques ou glandulaires.

La généralisation se fait exceptionnellement par la voie lymphatique ; le plus souvent, au contraire, elle s'opère par la voie veineuse ; dans ce cas, la petite circulation semble le lieu de passage obligé pour les particules cancéreuses, et l'envahissement du cœur exige la présence dans le poumon d'une localisation intermédiaire de la greffe cancéreuse. Dans nos observations personnelles, le poumon a, en effet, toujours été atteint.

Du décollement traumatique des épiphyses. Anatomie pathologique. (En collaboration avec M. le Dr Curtillet.) *Province médicale,* janvier 1892.

Histologiquement, le décollement parfait n'existe pas, même chez le nouveau-né (décollement expérimental). Ce n'est autre chose qu'une fracture se produisant entre le cartilage de conjugaison et la région bulbaire de la diaphyse.

Gastrite chronique. Hématémèse mortelle produite par une légère exulcération de la muqueuse de l'estomac. (En collaboration avec M. le professeur Lépine.) *Archives de médecine expérimentale,* 1893, p. 255.

Ce cas est un exemple de gastrite ulcéreuse dont Langerhans a publié une observation.

Dans ce cas, l'étude du chimisme stomacal tendait à faire admettre un néoplasme. L'examen du sang a fait formuler pendant la vie le diagnostic de gastrite ulcéreuse. (Densité 1046, globules rouges 1.300.000, hémoglobine 4,8, valeur globulaire 1,4.) En effet, dans le cancer, la valeur globulaire est presque toujours très diminuée.

L'étude histologique attentive des exulcérations a permis de découvrir, sinon le point précis où s'est effectuée l'hémorragie, au moins sa source évidente dans les lésions des artérioles qui *affleuraient* l'exulcération.

Infection par le bacille d'Eberth ayant déterminé l'apparition d'accidents éclamptiques suivis d'un état de mal rapidement mortel. (En collaboration avec M. le Dr Chabalier.) *Province médicale,* 1893, 4 février.

Tuberculose du myocarde. *Province médicale,* 22 avril 1893.

La recherche systématique des granulations tuberculeuses de l'endocarde chez les sujets morts de granulie nous a permis d'observer dans un cas la présence d'un nodule isolé, faisant saillie sous l'endocarde du ventricule droit mais développé dans les couches sous-jacentes du muscle cardiaque. La tuberculose du myocarde (étudiée très complètement dans le travail allemand de Pollak (1892) se manifeste en effet sous trois formes : tuberculose diffuse, gros

tubercules massifs, tuberculose miliaire. Cette dernière variété ne se rencontre pas, à notre avis, aussi souvent que le prétend Weigert dans la granulie généralisée.

Anévrysme de l'aorte. Traitement de Valsalva. Amélioration, puis rupture de la poche au dehors. *Société des sciences médicales de Lyon*, juillet 1893.

Contribution à l'étude de la linite plastique. Faits nouveaux tendant à prouver sa nature cancéreuse épithéliale. (En collaboration avec M. Paviot.) *Revue de médecine*, 10 mai 1894.

La nature des lésions de l'estomac décrites par Brinton sous le nom de *linitis plastique* est encore très discutée.

La majorité des auteurs français et allemands y voient une lésion inflammatoire voisine de la gastrite chronique. Pour quelques-uns seulement, il s'agit d'une affection cancéreuse.

Brinton avait évité de trancher la question. Il donne des arguments tendant à démontrer que la lésion n'est pas cancéreuse, mais aucun prouvant qu'elle est purement inflammatoire, il déclare même qu'en refusant d'admettre l'identité des deux maladies (cancer et linite plastique), il ne nie nullement les analogies qu'elles présentent.

L'idée de la nature cancéreuse de l'affection appartient à Rokitansky. Plus récemment, cette opinion a été soutenue par un élève de M. Bard, M. Garret (de Lyon), dans une thèse où l'auteur a cherché à démontrer que la linite plastique est un cancer conjonctif sous-muqueux, du groupe des sarcomes fuso-cellulaires.

L'analyse de trois observations nouvelles, dont deux personnelles, nous a conduits à admettre que la maladie de Brinton, l'hypertrophie sous-muqueuse de MM. Hanot et Gombault, est une variété de *cancer épithélial infiltré* de l'estomac.

Les altérations de l'estomac dans ces trois cas sont conformes à toutes les descriptions connues ; c'est dire que les caractères d'un processus cancéreux n'y sont pas évidents par eux-mêmes. Par contre, l'épithéliome s'observe avec la plus grande netteté dans les foyers d'extension et de généralisation.

La linite se présente soit isolée, soit associée à des lésions du péritoine (rétro-péritonite calleuse). Elle peut se propager à d'autres portions du tube intestinal (colon transverse, intestin grêle), lesquelles offrent alors un épaississement lardacé de leur paroi et une atrésie concomitante de leur cavité, absolument comparables

aux altérations similaires de l'estomac. On peut noter enfin des généralisations : au foie (Dubujadoux), aux ganglions, aux ovaires (observations personnelles).

Quelle est la marche et l'ordre de succession de ces lésions ?

A. — *Cliniquement*, cette question peut se résoudre. L'affection évolue en deux phases. La première, purement *stomacale*, se passe souvent sans que le malade réclame des soins médicaux, ce qui s'explique d'ailleurs par l'intégrité relative de la muqueuse (fait sur lequel les auteurs anglais insistent avec nous). Toutefois l'examen méthodique peut révéler, dans l'hypochondre gauche, la présence d'une tumeur oblongue, régulièrement cylindrique ; avec cela, on note une cachexie et une asthénie lentes, parfois des hématémèses ou du mélæna.

Arrive la *phase d'extension ou de généralisation*, avec l'ascite, des accidents d'obstruction intestinale ; en un mot, le tableau plus ou moins complet de la péritonite chronique.

B. — Cet aperçu clinique très succinct éclaire l'*anatomie pathologique* de cette affection. Il nous montre que les lésions débutent par l'estomac, pour rayonner ensuite dans la cavité abdominale. Mais leur nature nous est bien plus clairement démontrée par l'examen histologique.

A ce point de vue il ressort de notre étude :

1° Que la couche glandulaire de l'estomac, loin d'être atrophiée, offre une hyperplasie marquée de ses éléments sécréteurs et des points lymphoïdes, assez comparable aux modifications « irritatives » de la muqueuse que l'on rencontre au voisinage de certains cancers.

2° L'épaississement de la sous-muqueuse, élément caractéristique dans les cas de linite plastique, provient d'une prolifération très accentuée non seulement de cellules fusiformes, mais aussi de cellules rondes réparties en îlots isolés au milieu des précédentes.

Cette double particularité nous permet de conclure que les lésions de l'estomac propres à la linite ne sont nullement comparables à celles de la gastrite vulgaire et que la lésion sous-muqueuse n'est pas une sclérose.

3° Les lésions des organes voisins (colon transverse, mésentère) ne procèdent pas de l'extension d'une inflammation chronique partie de l'estomac. L'épaississement de ces parties est le fait d'une *généralisation cancéreuse*, dont la preuve nous est fournie par les particularités suivantes :

a) L'état lardacé de la paroi intestinale est dû en grande partie au développement de la tunique sous-séreuse, qui l'emporte en épaisseur sur les trois autres tuniques. L'examen histologique y dénote la présence de nombreux foyers de cellules nettement épithéliales incluses dans des loges de tissu fibreux dense. Ces éléments se retrouvent dans un exsudat ponctué qui se rencontre parfois à la surface des anses intestinales. Mêmes lésions dans l'épaisseur du mésentère. En un mot, il s'agit d'une *péritonite cancéreuse* d'un type spécial.

b) Cet aspect des *généralisations épithéliomateuses* est plus net encore dans certains organes (ovaires, ganglions).

c) Les éléments de nature épithéliale ne s'observent pas toujours avec la même évidence. Il est des cas où ce n'est qu'au niveau de lésions récentes que l'on peut voir des groupes de cellules épithélioïdes, reliées par des formes de transition aux cellules rondes en îlots isolés de la sous-muqueuse.

Nous admettons que cette forme de cancer infiltré de l'estomac se caractérise par la prédominance du stroma, qui prolifère et réduit les cellules cancéreuses à n'être plus que des fuseaux protoplasmiques minces, moulés sur les éléments connectifs jeunes.

Au surplus, ces particularités histologiques mises à part, il faut admettre avec Brinton que si l'on veut rechercher un critérium absolu de la nature cancéreuse des lésions de l'estomac, l'examen même approfondi de cet organe ne donne pas la solution du problème. « Ainsi, dit-il, l'examen d'un orifice pylorique induré ne donne aucun indice de cancer, alors que les ganglions lymphatiques voisins, alors que le foie et les poumons sont remplis de masses dont la nature médullaire est indiscutable. » Affirmation d'une portée considérable et dont une note anatomo-pathologique jointe à notre travail donne encore la preuve.

Cancer primitif du poumon. (En collaboration avec M. Courmont, agrégé à la Faculté.) *Province médicale*, 4 août 1894.

Examen histologique d'un cas de cancer primitif du poumon, dont les caractères cliniques presque classiques ont permis de faire un diagnostic précis du vivant du malade.

Glycosurie dans le cancer primitif du pancréas. (En collaboration avec M. le Dr Courmont.) *Province médicale*, 30 juin 1894.

L'observation qui est le point de départ de ce travail a trait à un cas de cancer primitif de la tête du pancréas, dont l'histoire clinique peut se diviser en deux périodes.

Durant une première, le malade ne présente que des *symptômes diabétiques*. Puis ceux-ci diminuent progressivement, pour disparaître (avec un réveil passager de la glycosurie à un moment donné) pendant que l'ictère se développe et augmente rapidement, que la tumeur pancréatique apparaît et que la vésicule se distend. A ce moment le diagnostic de cancer du pancréas s'affirme, confirmé bientôt par l'autopsie. Cette observation cadre absolument avec la théorie de Miraillé (*Gazette des hôpitaux*, 1893), qui divise l'évolution du cancer primitif du pancréas en deux périodes : période glycosurique et période ictérique, réunies par une période intermédiaire où l'ictère n'a pas encore chassé la glycosurie.

Dans notre cas, l'extension particulière des lésions pancréatiques (cancer et sclérose diffuse) expliquait parfaitement la glycosurie.

Quant à la disparition progressive des symptômes diabétiques, elle peut s'expliquer par les altérations de la cellule hépatique (très visibles dans notre cas), si l'on se reporte aux travaux physiologiques de MM. Chauveau et Kaufmann, Dastre et Arthus.

Contribution à l'étude de la myocardite aiguë rhumatismale. Son rôle dans le mécanisme de certaines variétés d'asystolie. *Province médicale*, 15 septembre 1894.

Le rhumatisme articulaire aigu engendre la myocardite de deux façons : tantôt en tant que maladie générale, tantôt par l'intermédiaire d'une endocardite ou d'une péricardite. Dans le premier cas, la lésion (encore hypothétique) se révèle par le syndrôme du « cœur douloureux » (Peter) ; dans le second cas, elle modifie l'évolution clinique des affections valvulaires et engendre par elle-même l'asystolie (Bard).

L'observation qui sert de base à ce travail nous conduit à penser que la myocardite interstitielle aiguë que l'on constate en pareil cas est, jusqu'à un certain point, indépendante des altérations inflammatoires des enveloppes du cœur ; elle semble les dépasser en intensité, ou bien être plus récente que ces dernières.

Sur une forme rare de cancer primitif du foie (épithélioma adénoïde). *Province médicale*, 13 octobre 1894.

L'intérêt de cette observation réside dans l'aspect insolite du néoplasme du foie, dont l'existence est restée méconnue jusqu'à l'autopsie.

Pareille lésion a été déjà décrite par Frerichs sous le nom d'*adénome*, et par Delaunay et Gombault sous le titre d'*épithélioma adénoïde enkysté.*

Anatomie pathologique de la pneumonie aiguë hyperplasique (pneumonie indurative). *Province médicale*, janvier 1895.

Une observation personnelle, les faits récents empruntés à la littérature médicale nous ont fourni l'occasion de nouvelles recherches sur le sujet que nous avions abordé dans notre thèse.

Les aperçus nouveaux de cette seconde étude sont les suivants :

a) L'exsudat fibrineux, plus abondant ici que dans la pneumonie vulgaire, ne se présente pas isolé au milieu des alvéoles, il n'est pas adhérent non plus à leur paroi ; mais du réseau fibrineux central se détachent, au niveau de chaque alvéole, plusieurs filaments qui, pénétrant à travers des *trous* de la paroi alvéolaire, vont se mettre en relation avec les réseaux fibrineux d'alvéoles situés plus loin. Cette disposition signalée par Kohn a été retrouvée par nous dans toutes nos préparations. Cet auteur prétend qu'il a pu suivre ces filaments de fibrine dans trente alvéoles différents. Ces « trous » de la paroi alvéolaire n'établissent pas seulement des communications entre les alvéoles d'un même conduit alvéolaire, mais entre les alvéoles d'un même lobule et d'un même lobe. Ces solutions de continuité, ces pores représentent, d'après ce même auteur, le premier stade d'altérations emphysémateuses.

b) Dans les premières phases de la transformation conjonctive du contenu alvéolaire, l'on voit que l'exsudat réticulé s'est transformé en un bloc de matière grenue, à la *surface* duquel se déposent plusieurs couches de cellules fusiformes fondues dans une substance claire, légèrement fasciculée. Il s'en détache une bande étroite de cellules fusiformes qui pénètrent dans les pores décrits plus haut et vont rejoindre des productions semblables d'alvéoles voisins.

c) Nous avons vu de nouveau que l'évolution fibroïde est plus accusée dans les alvéoles voisins de la plèvre et des travées interlo-

bulaires qui s'y insèrent que partout ailleurs. C'est surtout dans ces points que l'on voit les vaisseaux se détacher des gros septa conjonctifs pour pénétrer à l'intérieur des exsudats organisés, transformés en polypes fibreux, et constituer un réseau capillaire. Kohn prétend que la cause première de l'induration qui succède à la pneumonie croupale réside dans l'hyperplasie inflammatoire du tissu conjonctif sous-pleural et des cloisons interlobulaires. Ce tissu envoie, d'après lui, des bourgeons dans les alvéoles sous-jacents et y organise l'exsudat fibrineux. De ces alvéoles, le tissu de granulations, par les « pores » de la paroi, pénètre dans les loges aériennes plus profondément situées, et ainsi, de proche en proche, s'opère la transformation de l'exsudat et la solidification du poumon.

d) Cette théorie néglige trop les modifications dont les parois alvéolaires sont le siège (épaississement, infiltration leucocytique, dilatation des capillaires). Suivant nous, chaque alvéole est un centre d'hyperplasie cellulaire et d'organisation conjonctive.

Comme dans notre thèse, nous admettons que les cellules nouvellement formées et si différentes les unes des autres que l'on observe aussi bien dans le contenu de l'alvéole qu'au niveau de sa paroi (cellules épithélioïdes, cellules épithéliales, éléments fusiformes) proviennent de l'adaptation des leucocytes émigrés hors des vaisseaux, et que les conditions de *fixité* (R. Tripier) que ces éléments peuvent trouver en tel ou tel point de l'alvéole déterminent leur évolution vers les formes épithélioïdes ou nettement épithéliales.

Cette manière de voir, combattue par beaucoup d'auteurs (Ziegler, Marchand, Grawitz), trouve néanmoins un appui dans les recherches de Metchnikoff, Yersin, Borel, etc.

e) La cause première de ce processus est encore indéterminée : nous avons signalé (Thèse) l'influence de lésions hyperplasiques concomitantes (hypertrophie cardiaque). Les recherches bactériennes n'ont donné jusqu'ici aucun résultat.
